

Aus dem Institut für Medizinische Statistik der
Freien Universität Berlin

ehemal. Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Karl FREUDENBERG

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses
Berlin-Moabit

Direktor: Prof. Dr. Karlferdinand KLOOS

Über die Häufigkeit des Zusammentreffens
von Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Spoo, Eberhard
—
aus Berlin

1967

Aus dem Institut für Medizinische Statistik der
Freien Universität Berlin

ehemal. Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Karl FREUDENBERG

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses
Berlin-Moabit

Direktor: Prof. Dr. Karlferdinand KLOOS

Über die Häufigkeit des Zusammentreffens
von Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Spoo, Eberhard
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Professor Dr. med. Karlferdinand K l o o s

Korreferent: Professor Dr. med. Heinz O e s e r

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 14. November 1967



Über die Häufigkeit des Zusammentreffens
von Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom

A.	Einleitung	Seite 1
B.	Zusammentreffen von Lungentuberkulose mit dem Bronchialkarzinom im historischen Überblick	" 2 - 9
C.	Sammlung des Materials und Methode der Auswertung	" 9 - 20
D.	Diskussion der vorliegenden Ergebnisse und Vergleich mit anderen Autoren	" 20 - 28
E.	Zusammenfassende Betrachtung	" 29 - 32
F.	Tabellen 1 - 7	" 33 - 39
G.	Literaturnachweis	" 40 - 43



E i n l e i t u n g

Das gemeinsame Auftreten zweier ätiologisch verschiedener Erkrankungen im gleichen Organ läßt verständlicherweise die Frage aufkommen, inwieweit sich beide Prozesse gegenseitig beeinflussen können. Derartige Zusammenhänge sind zwischen Lupus und Lupuskarzinom bekannt geworden. Um der Aufklärung eines ähnlichen Problems näherzukommen, wurde das am gemeinsamen Vorkommen von Lungentuberkulose und Lungen- bzw. Bronchialkarzinom im Sektionsmaterial der Jahre 1956 bis 1963 des Pathologischen Instituts im Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit erarbeitet.

Im allgemeinen zeigen Literaturangaben große Unterschiede betreffs des Vorkommens der Kombinationsfälle Lungentuberkulose - Bronchialkarzinom. Die Gründe liegen vielfach in der verschiedenen Beschaffenheit des Untersuchungsmaterials. Das Sektionsgut des Pathologischen Institutes im Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit erschien zur Durchführung dieser Untersuchungen insofern geeignet, als es sich um eine große Anzahl unausgewählter Todesfälle eines Allgemeinkrankenhauses handelte.

Zusammentreffen
von Lungentuberkulose mit dem Bronchialkarzinom
im historischen Überblick

Die Diskussion um das Problem des Zusammentreffens von Lungentuberkulose und Lungenkrebs geht bis in die Anfänge des vergangenen Jahrhunderts. Soweit es sich heute feststellen läßt, war es BAYLE 1810, der als erster der allgemeinen Lehrmeinung entgegentrat, daß die krebsige und die tuberkulöse Phthise in einem Ausschließungsverhältnis zueinander stünden (WEIL und CHATENNIER). Vor allem ROKITANSKY bestritt in seinem "Handbuch der pathologischen Anatomie" das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose in einem Organismus. Diese in der Folgezeit häufig zitierte Exclusionstheorie ist überbewertet worden, da ROKITANSKY selbst sie nicht mit einer solchen Ausschließlichkeit betonte, sondern die Einschränkung machte: "... wenn sie (Krebs und Tuberkulose) je als solche von nachweisbarer allgemeiner Bedeutung nebeneinander vorhanden sind, so ist in der Regel der Krebs auf die Tuberkulose gefolgt". NAEGLI weist darauf hin, daß in der darauffolgenden Ausgabe des Handbuches von ROKITANSKY dieser das große Gesetz der Ausschließung zwischen Karzinom und Tuberkulose jetzt nur noch als "bemerkenswertes Ereignis" erwähnt. LUBARSCH beobachtete bei seinen an Tuberkulose Verstorbenen in 9 % aller Fälle gleichzeitig ein Bronchialkarzinom. Er fand für das immerhin seltene Zusammentreffen von Krebs und Tuberkulose keine befriedigende Erklärung und erwog vier Möglichkeiten für das Zusammentreffen beider Er-

krankungen in einem Organ:

1. Rein zufälliges Zusammentreffen.
zu einer alten abgeheilten Tuberkulose tritt ein Karzinom, ohne die Tuberkulose zu beeinflussen.
2. Zu einer frischen floriden Tuberkulose tritt ein Karzinom.
3. Die Krebskachexie bietet einen günstigen Nährboden für Tuberkelbazillen, so daß ein alter tuberkulöser Prozeß reaktiviert werden kann.
4. Zu einer fortschreitenden Tuberkulose kommt ein Karzinom hinzu, wobei die Tuberkulose als prädisponierendes Moment wirken kann. Die tuberkulöse Entzündung als auch durch sie verursachte chronisch lokale Traumen begünstigen die Entwicklung eines Karzinoms.

Die relative Seltenheit der Beobachtung von Karzinom bei Tuberkulose-Sektionen durch ROKITANSKY und LUBARSCH erklärt GROSSE durch die erhöhte Letalität der an Tuberkulose Erkrankten. Die Zusammensetzung des Altersaufbaus war zum Zeitpunkt der Untersuchungen von ROKITANSKY und LUBARSCH unterschiedlich. Dazu kommt, daß die Sterbeintensität der tuberkulösen Kranken so groß war, daß sich nur selten ein Karzinom entwickeln konnte.

Andererseits wurde aus der Seltenheit der Beobachtung der Kumulation beider Erkrankungen im Sektionsgut gefolgert, daß die Tuberkulose einen wirksamen Schutz gegen Krebs darstellt. Noch zu Beginn der 30er Jahre dieses Jahrhunderts wurde von PEARL und Mitarbeiter sowie von FROMME und NIEDERMEYER die Meinung

vertreten, daß eine aktive Tuberkulose einen wirksamen Schutz, etwa durch Aktivierung des Mesenchyms oder des retikulo-endothelialen Systems, bietet, der mit dem Abklingen der Erkrankung wieder verschwindet. In Überzeugung dieser Annahme wurde das Tuberkulin als Krebstherapeuticum vorgeschlagen. Nach GROSSE wird dieser behauptete angebliche Schutz durch den vorzeitigen Tod der Tuberkulosekranken vorgetäuscht.

Eine spezifische bakterielle Noxe als Ursache für die Entstehung des Lungenkrebses wird heute kaum mehr angenommen. Andererseits gilt die allgemein chronisch entzündliche Komponente der Lungentuberkulose als Wegbereiter (KAHLAU). Diese führt zu chronischen Veränderungen, wobei besonders der Kalk (HARTMANN, LEMOINE, GALT, TOURAINE, RABUCHIN) und das Cholesterin (LÜDERS und THEMEL, RABUCHIN, VOLUTER) angeführt werden. Andere Erklärungsversuche gehen davon aus, daß es erst zu Metaplasien kommen muß, die dann ihrerseits zum Lungenkrebs führen. Als besonders beweisend werden dafür die Karzinome in den Wänden alter Kavernen angeführt. Das gleiche gilt für Bronchiektasen und für die Ableitungsbronchien derartiger Höhlen (WURM).

1876/77 weist FRIEDLÄNDER auf atypische Wucherungen des Bronchialepithels hin. Vom gleichen Autor wird 1885 das erste Kavernenkarzinom der Lunge auf dem Boden einer indurierten Plattenepithelmetaplasie beschrieben. Im Dresdener pathologischen Institut findet WOLF 1895 23 Bronchialkarzinome, von denen 11 mit Tuberkulose verge-

sellschaftet sind. Bereits damals betont er die Bedeutung von Pigmentdurchbruchnarben der Bronchien für die Entstehung von Bronchialkarzinom. An zwei Fällen wird durch SCHMORS 1925 am gleichen Institut diese Beobachtung bestätigt, daß den infolge Pigmentdurchbruch entstandenen Narben der Bronchialschleimhaut höchstwahrscheinlich eine Bedeutung für die Entstehung von Lungenkrebs zukommt. EWING bezeichnete in seinem 1928 erschienenen Werk über Neoplasien die Lungentuberkulose als den wichtigsten Wegbereiter des Bronchuskarzinoms.

Bei der Auswertung von 1011 Autopsieergebnissen konnten UELINGER und BLANGY keinen deutlichen Unterschied im Krebsfall zwischen Menschen ohne irgendwelche tuberkulösen Organveränderungen und Tuberkulösen finden. Hingegen fanden PEARL 2,2-mal und GROSSE 2-mal seltener bei tuberkulösen Männern und 2,8-mal bei tuberkulösen Frauen ein Bronchialkarzinom als bei gleichaltrigen Kontrollfällen.

ICKERT und KEUTZER, CREMER und KAUFMANN, MAURER, CAREY und GREER, SCHWARTZ erklären die deutliche Zunahme des Zusammentreffens von Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom in den letzten Jahrzehnten vor allem durch die verbesserte Lebenserwartung der Tuberkulosekranken, die heute zumeist die krebsreicheren Jahrgänge erreichen. Kausale Beziehungen werden von den Autoren abgelehnt.

LASCAR und Mitarbeiter finden, daß die Paarung von Bronchialkarzinom und Lungentuberkulose in den USA 1920

1,1 %, 1930 das Doppelte, 1948 3,3 % betrug und für 1970 auf 18 % geschätzt wird.

GROSSE hat an Hand der statistischen Auswertung von 34 650 Sektionen mit 3 115 aktiven Tuberkulosen und 7 511 malignen Tumoren 212 Krebse bei aktiver Tuberkulose, darunter 58 Lungenkrebse gefunden, was die These bestätigt, daß das primär seltene Auftreten maligner Tumoren bei Tuberkulose, somit die negative Syntropie beider Erkrankungen durch die hohe Sterbeintensität der Tuberkulosekranken zu beweisen sei. Berücksichtigt man nach ICKERT, daß die Letalität der Tuberkulosekranken auch heute noch 4-mal höher ist als die allgemeine Sterblichkeit und andererseits maligne Geschwülste nicht, wie zu erwarten, 4-mal seltener, sondern nach GROSSE nur 2- bis 2,5-mal seltener bei Tuberkulosekranken vorkommt, so liegt eine positive Syntropie vor. Sie wird von GROSSE mit dem Auflackern obsoletter Tuberkuloseherde oder durch direktes Heranwachsen des Karzinoms an diese erklärt. Auf die Möglichkeit der Aktivierung alter Tuberkuloseherde weisen schon LUBARSCH, später FISCHER, GÜTHERT, DELARUE, PAILLAS und HAMPERL hin. Darüber hinaus spricht aber, wie GROSSE betont, das Zusammentreffen beider Krankheiten und vor allem ganz bestimmter Regionen in der Lunge gegen einen Zufall und für eine kausale Beziehung. Nach der Statistik sind maligne Tumoren im Thorax häufiger mit Lungentuberkulose assoziiert, besonders beim männlichen Geschlecht als extrathorakale Tumoren.

Die lokale Geschwulstdisposition wird somit durch die Tuberkulose erheblich intensiver beeinflusst als die allgemeine Geschwulstdisposition.

1939 ist von RÖSSE und FRIEDRICH und 1943 allein von RÖSSE auf eine besondere Krebsform der Lunge aufmerksam gemacht worden, die zumeist peripher subpleural im Bereich schiefriger Lungennarben gelegen ist. Diese Geschwülste wurden treffend als Narbenkarzinome bezeichnet. Die tuberkulöse Genese der Narben konnte in den meisten Fällen sichergestellt werden. Bereits 1932 haben DERISCHANOFF in Rußland, in Japan SUZUKI zum gleichen Zeitraum und 1935 FRIED in den USA auf das gleichzeitige Vorkommen chronisch indurativer Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom hingewiesen. DERISCHANOFF betonte, daß eine alte fibröse Tuberkulose die Krebsbildung als chronisches Trauma fördert. SUZUKI spricht von einer innigen Beziehung zwischen beiden Erkrankungen. Auch FRIED ist dieser Ansicht, der 1935 13 Fälle von lokaler Syntropie chronisch indurativer Lungentuberkulose mitteilte. LÜDERS, BÜRGEL und THEMEL haben sich mit dieser Frage eingehend beschäftigt. Die Beobachtungen der Autoren sprechen für eine im hohen Grade vorhandene Syntropie beider Erkrankungen. ENDREI berichtet von GELZER, daß etwa $3/4$ aller Narben tuberkulöser Natur sind. Andererseits können sowohl Narben als auch Metaplasien, wenn sie nicht tuberkulöser Natur sind, zum Karzinom führen (STRAUSS, DORDAL, KAPPAS, WURM).

Schon unter physiologischen Bedingungen ist die Bronchialschleimhaut dauernden Reizeinwirkungen verschiedener Art und Intensität ausgesetzt, deren Folge eine ständige Epithelregeneration ist. Eine durch fortgesetzte pathologische Reize hervorgerufene chronische Entzündung führt nicht selten zu einer Fehldifferenzierung des Epithels. Diese kann dann ihrerseits zum Ausgangspunkt einer Krebsbildung werden.

Früher hatten KIKUTH und SCHLESINGER betont, daß der Lungenkrebs erst in der Röntgenära zunimmt. Doch sind selbst bei langjähriger diagnostischer Kontrolle der Lungentuberkulose die aufgewandten Strahlendosen noch wesentlich geringer als bei Röntgentherapie von Haut- und Knochentuberkulosen mit späterer maligner Entartung.

Z u s a m m e n f a s s u n g

=====

Die ersten Berichte über die Zusammenhänge zwischen Bronchialkarzinom und Lungentuberkulose liegen schon über 150 Jahre zurück. In der jüngeren Vergangenheit kann man die Meinungen der Autoren in drei Gruppen einteilen, in solche, die jegliche Zusammenhänge ablehnen, in jene, die Wechselbeziehungen für möglich halten, und dann diejenigen, die Zusammenhänge bejahen.

WENZL, RABUCHIN lehnen auf Grund von klinisch-ätiologischer, BARTH durch pathologisch-anatomische, DOBRININ durch histologische Untersuchungen jegliche Zusammenhänge zwischen beiden Erkrankungen ab.

EWING, KAHLAU nennen die Tuberkulose einen wichtigen Wegbereiter des Bronchialkarzinoms, wobei KAHLAU nicht in der Tuberkulose selbst eine Ursache für die Entstehung des Lungenkrebses sieht, sondern in dem durch sie bedingten chronischen Entzündungsreiz. Als weitere Erklärungen für die Kombinationshäufigkeit werden alte tuberkulöse Lymphknoten und Narben erwähnt (GROSSE, LEMOINE, GALT, TOURAINE, SCHWARTZ, WOODRUFF, LÜDERS). Sichere lokale Beziehungen glauben MODY und POOLE nachweisen zu können.

Darüber hinaus kommt auch der höheren Lebenserwartung der Tuberkulosekranken heute für das Zusammen treffen mit dem Bronchialkarzinom besondere Bedeutung zu. Diese für- und widersprechenden Publikationen sind Ergebnisse eines sehr unterschiedlichen und zahlenmäßig häufig zu kleinen Untersuchungsmaterials.

Aus diesem Grunde schien es notwendig, mit Hilfe moderner statistischer Methoden an einem großen, nicht ausgewählten Sektionsmaterials eines Allgemeinkrankenhauses das Zusammentreffen von Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom neu zu untersuchen. Von besonderem Interesse war hierbei die Frage, ob einer bestimmten Form der Tuberkulose für die Korrelation zwischen beiden Erkrankungen eine besondere Bedeutung zukommt.

Sammlung des Materials und Methode der Auswertung

1. Sammlung des Materials.

Die hier ausgewerteten Sektionsprotokolle stammen aus

dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Berlin-Moabit und betreffen die Jahrgänge 1956 bis 1963. Aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Altersklassen und Krankheit enthält die Tabelle 1 das gesamte Material, wie es sich als erstes Ergebnis bei der Sichtung der Sektionsprotokolle ergibt. Bei einer Gesamtzahl von 7 641 obduzierten Personen in den bewerteten Altersklassen entfielen 3 729 auf das männliche und 3 912 auf das weibliche Geschlecht. Bei der Auswertung des Sektionsmaterials wurden auf Personen unter 30 Jahren verzichtet. Diese Altersstufe läßt wegen der geringen Anzahl der in diesen Jahren Verstorbenen und im Hinblick auf das Vorkommen des Bronchialkarzinoms keine deutlichen Resultate zu.

Zunächst wurde die Aufteilung der Sektionsprotokolle nach Geschlecht, Krankheit und in 5 Jahresklassen vorgenommen - Personen über 85 Jahre wurden in einer Altersklasse zusammengefaßt, da die Zahl derjenigen, die das 85. Lebensjahr und darüber erreichen, relativ gering ist. Mit Hilfe dieser 5 Jahresklassen sollte untersucht werden, ob in einem bestimmten Lebensalter ein gehäuftes Auftreten von Bronchialkarzinom oder Lungentuberkulose zu verzeichnen ist.

Bei der Auswertung der Sektionsprotokolle der an Lungentuberkulose erkrankten Personen wurde die Frühperiode der Tuberkulose in Form des Primärkomplexes

nicht erfaßt. Hierunter wurden solche Fälle verstanden, die kleine Primärkomplexherde, meist am Lungenhilus lokalisiert aufwiesen und die bekanntlich bei 95 - 98 % aller Verstorbenen gefunden werden. Diese Form der Tuberkulose ist ohne Zeichen für einen wesentlichen Krankheitsprozess und bleibt somit für die Kumulation mit dem Bronchialkarzinom bedeutungslos.

Den Formen der Lungentuberkulose, die Folge der Generalisation sind, kommt im Hinblick auf die Reinfektion im Erwachsenenalter und den daraus resultierenden Veränderungen für das Organ - einmal durch den beständig verbleibenden Reiz der im Tuberkulom nicht abgetöteten Tuberkelbazillen, zum anderen durch die Narbenbildung (Fibrosis densa) - besondere Bedeutung zu. Gleiches gilt für die chronische Lungentuberkulose, bei der der Krankheitsprozeß lange andauert und sowohl Narben als auch Tuberkelbazillen im Substrat gefunden werden.

Um eine Antwort auf krebsdisponierende Faktoren bei der Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes der Lungentuberkulose zu erhalten und somit die Frage zu entscheiden, ob eine Signifikanz im Zusammenhang zwischen der Spezifität der tuberkulösen Entzündung und dem Bronchialkrebs besteht, gleichzeitig aber auch, um dafür eine genügend große Anzahl statistisch auswertbaren Materials zur Verfügung zu haben, wurden in Vereinfachung

folgende Ausprägungsformen der Lungentuberkulose jeweils zusammengefaßt:

1. Akute, subakute, progrediente Lungentuberkulose
 - a) die käsige Phthise
 - b) die kavernöse Phthise
2. Mit Narbenbildung abgeheilte Lungentuberkulose
3. Chronische Lungentuberkulose
 - a) die chronisch kavernöse Lungentuberkulose
 - b) die chronisch indurative Lungentuberkulose.

Bei der Registrierung des Sektionsgutes wurden unter der Diagnose Bronchialkarzinom sowohl das Bronchialkarzinom als auch die vom eigentlichen Lungenparenchym ausgehenden seltenen Krebsformen zusammengefaßt. Nicht mitgezählt wurden Karzinommetastasen in der Lunge.

Bei einer Gesamtzahl von 7 641 Autopsien in den Jahren 1956 bis 1963 wurden 400 Fälle mit Bronchialkarzinom, das sind 5,25 %, bei 509 = 6,66 % eine Lungentuberkulose beobachtet, die Kombination beider Erkrankungen in 61 Fällen mit einem Anteil von 0,8 % an allen Sektionen.

Die Unterteilung in 5 Jahresklassen mußte in den späteren Auswertungen aufgegeben werden, weil die Anzahl der obduzierten Personen in den einzelnen Jahresklassen, die die beschriebenen Lungenkrankheiten auf-

wiesen, zu gering war, um so zu deutlichen, statistisch auswertbaren Resultaten zu gelangen. Aus diesem Grunde wurde eine Aufteilung in drei Altersgruppen vorgenommen. Es wurden die Jahresklassen von 30 bis 59, von 60 bis 69 Jahren und von 70 und mehr Jahren jeweils in einer Altersgruppe zusammengefaßt. Bei dieser Aufteilung findet man, daß das Sektionsgut in jeder dieser gewählten Altersgruppe eine ungefähr gleich große Anzahl von Personen aufweist, die an Lungentuberkulose oder an Bronchialkarzinom erkrankt waren (Tabelle 2).

Wegen des geringen Vorkommens der Kombinationsfälle Lungentuberkulose - Bronchialkarzinom bei dem weiblichen Personenkreis, was vor allem auf der Anzahl der Erkrankungen an Bronchialkrebs beruht, mußte auch auf die Aufteilung nach dem Geschlecht verzichtet werden, und beide Geschlechter wurden statistisch gemeinsam ausgewertet.

An dieser Stelle sei ein Hinweis erlaubt. Jede statistische Auswertung von Sektionsprotokollen weist gewisse Fehlerquellen auf, die dadurch entstehen, daß die Protokolle von verschiedenen und unterschiedlich lange ausgebildeten Obduzenten angefertigt worden sind. So ist möglicherweise die eine oder andere tuberkulöse Veränderung stärker oder schwächer bewertet worden. Da aber eine genügend große Anzahl von Sektionsprotokollen

ausgewertet wurde, darf vermutet werden, daß dieser Fehler sich ausgleicht und somit vernachlässigt werden kann.

2. Auswertung des Materials.

Im folgenden soll das Zusammentreffen der erwarteten zu den beobachteten Kombinationsfällen von Bronchialkarzinom und Lungentuberkulose untersucht werden.

Es sind aus der Gesamtheit der registrierten Fälle die erwarteten Ereignisse, d.h. die nach dem Standard erwartete Anzahl S und die tatsächlich beobachteten Ereignisse E bestimmt worden.

E und S sind absolute Zahlen, die man erhält, indem man folgende Überlegung anstellt: Wenn keine Abhängigkeit zwischen Bronchialkarzinom und Lungentuberkulose bestünde, dann müßte der Anteil der gleichzeitig Tuberkulösen an den Karzinomatösen derselbe sein, wie derjenige aller Tuberkulösen an allen Sektionen überhaupt.

Bezeichnet t die an Lungentuberkulose Erkrankten, c die an Bronchialkarzinom Erkrankten, tc die Kombination beider Erkrankungen und n die Gesamtzahl aller Sektionsfälle, so ergibt sich folgende mathematische Beziehung:

$$tc : c = t : n$$

$$tc : \frac{c \cdot t}{n} = \frac{c}{n} \cdot \frac{t}{n} \cdot n \quad (1)$$

Man erhält also die Anteilziffern für Lungentuberkulose und für Bronchialkarzinom durch Multiplikation mit der Gesamtzahl der Sektionsfälle. Das Ergebnis dieser Rechnung ist die erwartungsgemäße Anzahl der Kombinationsfälle. Die so gefundenen Zahlenwerte sind in Tabelle 3 aufgezeichnet.

Im folgenden wurde dann eine ähnliche Berechnung vorgenommen, bei der die erwartungsmäßigen Häufigkeiten beim Zusammentreffen beider Erkrankungen nicht mit der globalen Anteilshäufigkeit der Lungentuberkulose berechnet wurde, sondern mit der ausprägungsspezifischen, die die Lungentuberkulose unterteilt in

akute, subakute, progrediente Lungentuberkulose,
mit Narben abgeheilte Lungentuberkulose,
chronische Lungentuberkulose.

Diese Berechnung ist ebenfalls in der Tabelle 3 verzeichnet.

Die beobachteten Ereignisse weichen in allen Kombinationsfällen von den erwarteten ab. Es ist nun zu prüfen, in welchem Maße die gefundenen Abweichungen zufallsbedingt sein können, um somit eine Aussage für die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen Lungentuberkulose und Bronchialkrebs machen zu können.

Zur Klärung dieser Frage wurden Untersuchungen mit Hilfe der χ^2 -Methode durchgeführt.

Nach dieser Methode wurde zu jeder aufgetretenen beobachteten Zahl (B_i) die zugehörige erwartungsmäßige Zahl (E_i) berechnet; danach erfolgte die Berechnung aller Ausdrücke.

$$\frac{(B_i - E_i)^2}{E} \quad 2)$$

deren Summe über alle i χ^2 ergibt.

Die so erhaltenen Werte wurden in Form von Vier- bzw. Sechsfeldschemata tabelliert.

Bei 7 641 Sektionsfällen wurden 400 Bronchialkarzinome und 509 Lungentuberkulosen und die Kombination beider Erkrankungen in 61 Fällen beobachtet - wie in Tabelle 4 im Schema "Beobachtet" aufgezeichnet. Das Schema "Erwartet" enthält die nach Formel 1) berechnete erwartungsmäßige Anzahl (die erhaltenen Werte sind auf- bzw. abgerundet). Zeilen und Spaltensummen stimmen mit denen des Schemas "Beobachtet" überein.

Als weiteres wurde die Differenz ($B - E$) zwischen beobachteten Kombinationsfällen und erwarteten gebildet.

Für die Kombinationsfälle Bronchialkarzinom - Lungentuberkulose wurden 27 erwartet. Die Differenz ($B - E$) betrug 34. Anschließend erfolgte die Berechnung der Summanden von χ^2 nach Formel 2), deren Addition $\chi^2 = 48,55$ ergab.

Ist der χ^2 -Wert hinreichend klein, so bedeutet das, daß der aufgetretene Unterschied zwischen der beobach-

teten und der erwarteten Häufigkeit zufällig sein kann. Wenn der χ^2 -Wert dagegen hinreichend groß ist, so heißt das, der gefundene Unterschied ist signifikant. Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß er doch noch zufällig sein kann, beträgt "p".

Es gibt keine scharfen Grenzen der Signifikanz, sie sind fließend. Die Grenzen werden üblicherweise so gezogen, daß sie mit ganzzahligen Prozentwerten von P zusammenfallen, und zwar bei $P = 5\%$ und $P = 1\%$.

Wurde P im Fall der Tabelle 3 mit 1% vorgegeben, so ist bei einem Freiheitsgrad, wie er hier vorliegt, der χ^2 -Grenzwert für 1% 6,84. Der errechnete χ^2 -Wert betrug aber 48,55.

Da χ^2 größer war als der Grenzwert bei 1% , war kein Anhaltspunkt dafür vorhanden, daß die Abweichung der beobachteten von den erwarteten Kombinationsfällen hinsichtlich des Zusammentreffens von Bronchialkarzinom und Lungentuberkulose im vorliegenden Sektionsmaterial nur zufällig war. Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß die gefundene Abweichung doch noch zufällig sein konnte - als Irrtumswahrscheinlichkeit bezeichnet - lag unter $0,1\%$.

Diese Irrtumswahrscheinlichkeit war so klein, daß sie praktisch vernachlässigt werden konnte.

Als Ergebnis bleibt somit festzustellen, die Kombination Bronchialkarzinom - Lungentuberkulose wurde im

vorliegenden Sektionsmaterial s i g n i f i k a n t häufiger gefunden, als es dem Zufall entsprach.

Nach diesem Ergebnis wurde mit einer ähnlichen Berechnung geprüft, ob bei Lungentuberkulose einer Ausprägungsform dieser Erkrankung im Zusammentreffen mit dem Bronchialkarzinom besondere Bedeutung zukommt.

Für die Beantwortung dieser Frage wurde die Lungentuberkulose unterteilt in

- a) akute, subakute, progrediente Lungentuberkulose
- b) mit Narben abgeheilte Lungentuberkulose
- c) chronische Lungentuberkulose.

In Tabelle 5 wurden die beobachteten und erwarteten Ereignisse nach der zuvor angegebenen Unterteilung berechnet und zusammengestellt.

Dabei wurden 14 Kombinationsfälle Bronchialkarzinom bei mit Narben abgeheilter Lungentuberkulose beobachtet; erwartet wurden nur 6. Für die anderen Ausprägungsformen der Lungentuberkulose im Zusammentreffen mit dem Bronchialkarzinom wurden mehr erwartet als beobachtet. Bei den Kombinationsfällen mit akuter, subakuter, progredienter Lungentuberkulose standen 33 beobachtete Fälle 35 erwarteten gegenüber, bei dem Zusammentreffen mit der chronischen Lungentuberkulose waren es 14 beobachtete gegenüber 20 erwarteten Fällen. χ^2 betrug 14,213. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei

zwei Freiheitsgraden unter 0,1 %.

Es wurde somit für das vorliegende Untersuchungsmaterial eine große Wahrscheinlichkeit dafür gefunden, daß bei Lungentuberkulose das Bronchialkarzinom bei mit Narben abgeheilten Lungentuberkulose gehäuft vorkommt.

Im folgenden wurden nun die Lungentuberkulösen des vorliegenden Sektionsmaterials unabhängig von der ausprägungsspezifischen Form nur nach dem Sterbealter der Tuberkulosekranken unterteilt. So ergab sich, daß das Bronchialkarzinom gerade noch signifikant häufiger in der Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen obduzierten Personen auftrat (Tabelle 6). In dieser Altersgruppe wurden 24 Kombinationsfälle beider Lungenkrankheiten beobachtet; erwartet wurden 16, χ^2 betrug 8,31, die Irrtumswahrscheinlichkeit lag unter 5 %.

Es wäre demnach zu erwarten gewesen, daß die Korrelation zwischen dem Bronchialkarzinom und der mit Narben abgeheilten Lungentuberkulose auch in dieser Altersgruppe signifikant häufiger gefunden werden müßte und damit, daß die Korrelation zwischen beiden Erkrankungen in dieser Altersstufe straffer würde. Indessen war dieses für das Sektionsmaterial nicht signifikant, denn bei Verteilung der Tuberkuloseformen auf die drei Altersstufen wurde die mit Narben abgeheilte Lungentuberkulose im Untersuchungsmaterial nicht signifikant häu-

figer in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren beobachtet (Tabelle 7).

Wurde P im vorliegenden Falle mit 5 % vorgegeben, so war bei zwei Freiheitsgraden der χ^2 -Grenzwert 5,991. Der χ^2 -Wert war mit 1,872 kleiner als dieser Grenzwert; das bedeutet, daß die Verteilung der beobachteten Zahlen zufällig sein konnte.

Diskussion vorliegender Ergebnisse und Vergleich mit anderen Autoren

Mit LÜDERS und THEMEL ist auch für unser Sektionsmaterial festzustellen, daß der Spezifität der tuberkulösen Entzündung keinerlei kausale Bedeutung für die Krebsentstehung in der Lunge zukommt. Allein das Narbenstadium der Lungentuberkulose stellt einen wichtigen krebsdisponierenden Faktor dar. ENDREI findet unter seinem wegen Bronchialkarzinoms zur Pneumektomie anstehenden Operationsgut in 10 % tuberkulöse Narben. LÜDERS berichtet von 4 547 Sektionen aus den Jahren 1949 bis 1958 mit 174 Krebstodesfällen in Kombination mit Lungentuberkulose. Davon waren 56 Narbenkrebsen.

Auch wir finden unter den Kombinationsfällen einen erstaunlich hohen Anteil an Narbenkrebsen: Von den 14 Kombinationsfällen Bronchialkarzinom und der mit Narben abgeheilten Lungentuberkulose waren 10 histologisch gesicherte Narbenkarzinome, bei 2 konnte durch Tumorerfall die tuberkulöse Genese nur durch klinische und

anamnestische Angaben vermutet werden, 2 Karzinome fanden sich in unmittelbarer Nachbarschaft tuberkulöser Narben. GELZER fand im Zeitraum 1938 bis 1954 unter 536 Lungenkrebsfällen 36 Narbenkrebse, während BUSCH unter 190 Lungennarben 12 sichere Narbenkarzinome entdecken konnte. 1953 errechnete LÜDERS einen Anteil von $28,4 \pm 5,23$ %. Unsere Ergebnisse liegen allerdings unter der von LÜDERS angegebenen Fehlergrenze. Es muß vermutet werden, daß der Anteil der Narbenkrebse bei gezielter Untersuchungsmethodik durchaus höher gelegen haben könnte; andererseits werden in unserem Falle ja nur tuberkulöse Narben erfaßt, nicht aber solche Lungennarben, die traumatisch, infarkt- oder luisch bedingt oder durch unspezifische Pneumonien entstanden sein können.

Entsprechend den Praedilektionsstellen der Reinfekt-Tuberkulose sind die meisten Narbenkrebse im Lungenspitzengebiet und in der Infraklavikular-Region lokalisiert (8 in unserem Sektionsgut).

Der bevorzugte Sitz der Narbenkrebse in den Oberlappen und damit die Konzentration der Mehrzahl der peripheren Karzinome in diesem Bereich bietet eine Erklärung für die allgemeine Erfahrung des wesentlich häufigeren Befalls des Oberlappens (FLECKSEDER, FISCHER, GROSSE, KAHLAU).

Die Lungennarben stellen auf Grund dort abgelaufener

atypischer Epithelregenerationen im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Reizzuständen und durch Hypoxie des Gewebes sowie durch Konzentration von Kohlenstaub einen "Realisationsfaktor" für die Krebsentstehung dar.

Im amerikanischen Schrifttum weisen YOKOO und SUCKOW (1961), KRESS und ALAN (1962) auf die Bedeutung narbiger Lungenveränderungen für die Krebsentstehung in der Lunge hin. Hier seien Krebsfälle nach Steckschußnarben durch Schußverletzung der Lungen erwähnt. (KALBFLEISCH; DAHLMANN; KONIG; CORNIL, CASANOVA und SPITALIE, SCHUTZ und STEIN).

Wie aus der experimentellen Pathologie des Karzinoms und klinischen Beobachtungen bekannt ist, muß eine karzenogene Noxe in der Lunge über lange Zeit einwirken, um einen Krebs zu erzeugen. - Man denke nur an die großen Publikationen über den Einfluß des Rauchens, wo man eine Einflußzeit von 20 Jahren voraussetzt. STAUSS, DORDAL, KAPPAS konnten nachweisen, daß eine eisenimprägnierte Lungennarbe, die von einer abgebrochenen und eingeheilten Messerspitze verursacht war, erst nach 55 Jahren zu einem Krebs führte.

Nun sind seit dem Beginn der modernen antituberkulösen Therapie noch keine 20 Jahre vergangen. Wenn man den narbigen Resten einer abgeheilten Tuberkulose einen für die Manifestation des Bronchialkarzinoms lokalisierenden Faktor zusprechen wollte, so wären die post-

tuberkulösen Karzinome heute noch nicht manifest, jedoch wäre mit einer erheblichen Zunahme zu rechnen, wie von HACKL und auch LÜDERS vermutet wird. Auch bei SCHWARTZ findet sich die Meinung, daß mit der Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in Ländern, in denen eine totale Durchseuchung der Bevölkerung vorliegt, die Häufigkeit des Bronchialkarzinoms zunehmen wird. Bei 4 010 über 40 Jahre alten Patienten mit Lungentuberkulose fanden HAMEL, BRIGGS, LUDINGTON bei 1,4 % gleichzeitig einen Lungenkrebs, das ist 8- bis 10-mal so häufig wie bei der nichttuberkulösen Bevölkerung. Eine wesentlich größere Häufung stellten CAMPHELL und HUGHES fest. Sie untersuchten 11 000 an Lungentuberkulose erkrankte Personen und fanden 650 Fälle mit Bronchialkarzinom. Hierbei wurde ein Bronchialkarzinom in 0,2 %, das ist 20-mal so häufig wie bei der Normalbevölkerung, gefunden. Bei anderen von ihnen zitierten Autoren wird das Zusammentreffen beider Erkrankungen in 0,2, 0,44 und 1,5 % der Fälle angegeben. Wir fanden die Kombination beider Erkrankungen in 0,8 % der Fälle.

OEHLKE stellte an Hand seines Krankengutes in der Lungenklinik Havelhöhe in Berlin eine Koinzidenz der Kombinationsfälle Bronchialkarzinom - Lungentuberkulose von 2,5 % auf Tuberkulose und 10,9 % auf das Bronchialkarzinom fest und findet im allgemeinen Schrifttum eine Koinzidenz, bezogen auf die Tuberkulose von 0,24 % bis 13 % und bezogen auf das Bronchialkarzinom von 3,7 bis

26,3 %. Bezogen auf das Bronchialkarzinom ergibt sich bei unserem Untersuchungsgut eine Koinzidenz von 15,25 %, bezogen auf die Lungentuberkulose eine solche von 11,98 %. CREMER und KAUFMANN registrierten bei 7 619 Obduktionen 350 Bronchialkarzinomfälle und 396 Lungentuberkulosefälle; davon findet sich bei 53 Fällen eine Kombination beider Erkrankungen, damit eine Koinzidenz auf das Bronchialkarzinom von 15,15 %.

BERBLINGER hat 1931 auf die Zunahme des Lungenkrebses im Vergleich zu krebsigen Entartungen anderer Organmanifestationen aufmerksam gemacht. Ein Vergleich der Zahlenangaben verschiedener Untersucher aus den Jahren 1925 bis 1967 zeigt, daß nicht nur die Lungenkrebshäufigkeit zugenommen hat, sondern daß des öfteren Lungenkrebs mit Lungentuberkulose beobachtet wurde. Diese Untersuchungsergebnisse weisen große Schwankungen auf. Es darf dabei nicht außer acht gelassen werden, daß diese einmal von der geringen Anzahl der beobachteten Fälle, zum anderen von der Beschaffenheit des Untersuchungsmaterials abhängig sind (Tabelle Seite 25).

Für die Zunahme des Karzinoms in der Lunge gegenüber anderen Organmanifestationen spricht auch folgendes: BERBLINGER (1931) findet unter seinen Krebstodesfällen den 14. Teil in der Lunge lokalisiert, SEYFARTH (1952) den 7. Teil. Wir beobachteten bei 2 151 Krebstodesfällen, daß 400 in der Lunge lokalisiert waren, das bedeutet den 5. Teil aller Krebstodesfälle.

"Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom in der Literatur"

		Kombination Bronchial-Ca und Tbc		Koinzidenz beider Krankheiten

Kikuth	1925	246	26	8,94 %
Breckwoldt	1926	47	4	8,51 %
Probst	1927	76	4	5,26 %
Wahl	1927	81	8	9,87 %
Berblinger	1931	82	1	1,22 %
Lunceвич	1947	270	38	14 %
Attinger	1950	89	12	13,46 %
Drymalsky	1951	57	15	26,3 %
Hackl	1967			
eigene Fälle		781	201	26 %
Lungenklinik		502	180	31 %.

Der Altersgipfel der an Bronchialkarzinom Verstorbenen liegt bei unserem Sektionsgut im Anfang des 6. Lebensjahrzehntes. WEGELIN (1942), später FISCHER (1949) fanden ein Durchschnittsalter für die an Lungenkrebs Verstorbenen von 55 Jahren. WEBER und NOLL (1952) errechnen ein Durchschnittsalter von 57 Jahren. Deutlich höher wird das Durchschnittsalter der Narbenkarzinomträger als das der anderen Lungenkrebsfälle gefunden. LÜDERS berichtet von einem Durchschnittsalter der an Narbenkarzinom Verstorbenen von 64,3 Jahren. GELZER in Basel gibt ein Durchschnittsalter von 65 Jahren für das männliche Geschlecht, für das weibliche von 69,3 Jahren an. In unserem Untersuchungsgut beträgt das Durchschnittsalter der tuberkulösen Narbenkrebsträger 67 Jahre; es liegt damit höher als das in der Literatur angegebene der anderen Krebstodesfälle ohne Tuberkulose.

Eine signifikante Altersabhängigkeit ist für unser Sektionsmaterial jedoch nicht nachweisbar.

Für die Verschiebung des Durchschnitts-Sterbealters der Narbenkrebsträger um fast ein Jahrzehnt gegenüber den anderen Lungenkrebstodesfällen ist mit Hilfe statistischer Auswertung keine befriedigende Antwort zu erwarten. Für dieses Phänomen fanden einige Autoren folgende Erklärung:

Eine genetische Beziehung von Narbe und Krebs setzt die Präexistenz der Narbe voraus. Sie stellt ein Terrain cancereux (BÜRGELE und THEMEL) in qualitativer und funktioneller Hinsicht dar. Die Einwirkung sogenannter kokanzerogener Stoffe während langer Zeit auf diesen lokalisierenden Realisationsfaktor (LÜDERS) führt zum Krebs in einem höheren Lebensalter, als es gemeinhin für die anderen Lungenkrebstodesfälle gefunden wird.

Neben der großen Bedeutung der Narben für die ursächliche Beziehung zwischen Tuberkulose und Lungenkarzinom ist die Annäherung des Todesalters beider Erkrankungen für das Zusammentreffen von diesen ein wichtiger Faktor (CREMER und KAUFMANN, FRUHLING und MARCOUX, ROTHE und BECKER). Wegen der für statistische Berechnungen relativ zu geringen Anzahl der Verstorbenen, die eine Tuberkulose aufwiesen, läßt sich über den Altersgipfel im Sinne echter Morbiditäts- oder Mortalitätsziffern für unser Sektionsgut keine nähere Aussage machen. Wir

registrierten eine Häufung der Tuberkulösen im 6. und 7. Lebensjahrzehnt, also auch in dem Alter, in dem das Bronchialkarzinom häufiger angetroffen wird.

Die Häufung des Zusammentreffens von Bronchialkarzinom und Lungentuberkulose im 6. und 7. Lebensjahrzehnt wird von LUBARSCH, HACKL, THREIP und MEYERS u.a. als eine zufällige Kombination des Karzinoms mit aktiven und exacerbierter Tuberkuloseformen gedeutet, wobei besonders sowohl die Reaktivierung alter tuberkulöser Herde als auch die erneute Infektion mit Tuberkelbazillen des durch die Krebskachexie abwehrgeschwächten Organismus verantwortlich gemacht werden.

Untersuchten wir die Geschlechtsverteilung in unserem Sektionsmaterial, so ergibt sich, daß bei 360 männlichen Personen gegenüber 40 weiblichen ein Bronchialkarzinom gefunden wird; es besteht somit ein Verhältnis von 9 : 1. LÜDERS und THEMEL errechnen in ihrem Sektionsgut ein Verhältnis von 10 : 1. REUSCH und BAUER fanden bei 5 625 Sektionen aus den Jahren 1953 bis 1959 in einem Beobachtungs-Krankenhaus der LVA Hessen 130 Personen, die an Lungenkrebs erkrankt waren; davon entfielen 118 auf das männliche und 12 auf das weibliche Geschlecht. Auch für die Kombinationsfälle in unserem Untersuchungsgut bleibt dieses Verhältnis annähernd gewahrt. Hier stehen 6 weibliche 55 männlichen gegenüber, die eine Kombination von Bronchialkarzinom

und Lungentuberkulose hatten. Das entspricht einem Verhältnis von 1 : 9,17.

FRUHLING und MARCOUX, LICKINT, BARZEL und KERN schließen aus der Seltenheit der Beobachtung des Lungenkrebses bei Lungentuberkulose der Frau, daß eine ursächliche Rolle für die in letzter Zeit gehäuft beobachteten Kombinationsfälle beim Mann nicht in Frage kommt. GROSSE findet jedoch auch bei anderen Erkrankungen - wie Lebercirrhose, Erythematodes, Knochenpaget - die maligne Entartung beim männlichen Geschlecht häufiger als beim weiblichen, bei dem das Gallenleiden häufiger angetroffen wird.

S c h l u ß =====

Auf Grund der statistischen Auswertung eines unausgewählten Sektionsmaterials konnte nachgewiesen werden, daß der posttuberkulösen Narbe mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Realisationsfaktor für die Krebsentstehung zukommt. Allerdings wird der endgültige Beweis erst in späterer Zeit zu erbringen sein, denn in der Ära der tuberkulostatischen Therapie ist mit einer höheren Anzahl posttuberkulöser Narbenträger zu rechnen.

Darüber hinaus wird das Sterbealter der an Narbenkarzinom Erkrankten deutlich höher gefunden als das der reinen Krebstodesfälle, einem Phänomen, auf das bisher keine befriedigende Antwort gefunden worden ist.

Zusammenfassende Betrachtung
=====

An einem unausgewählten Sektionsmaterial eines Allgemeinkrankenhauses in Westberlin wurde die Häufigkeit des Zusammentreffens von Bronchialkarzinom und Lungentuberkulose statistisch ausgewertet. Es wurden dazu die Jahrgänge 1956 bis 1963 der am pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Berlin-Moabit durchgeführten Obduktionen erfaßt. Registriert wurden die Autopsien aller Personen von 30 und mehr Jahren.

Besondere Beachtung fanden Sektionsprotokolle, bei denen die Verstorbenen Lungentuberkulose, Bronchialkarzinom oder beide Erkrankungen in Kombination aufwiesen. Die Lungentuberkulose wurde gesondert unterteilt in akute, subakute, progrediente Lungentuberkulose, mit Narben abgeheilte Lungentuberkulose und in chronische Lungentuberkulose.

1. Bei einer Gesamtzahl von 7 641 obduzierten Personen wurden 400 Fälle mit Bronchialkarzinom, das sind 5,25 %, 509 Fälle mit einer Lungentuberkulose = 6,66 % und die Kombination beider Erkrankungen in 61 Fällen mit einem Anteil von 0,8 % registriert.

Bei Aufteilung der Lungentuberkulösen in die Gruppen akute, subakute, progrediente Lungentuberkulose entfielen 294 Obduktionen = 3,85 % auf diese Gruppe; auf die Gruppe der mit Narben abgeheilten Lungentu-

berkulose entfielen 53 Fälle = 0,69 %. Die chronisch Tuberkulösen hatten einen Anteil von 2,12 % = 162 Sektionen.

2. Mit Hilfe der χ^2 -Methode wurde für das vorliegende Material errechnet, daß die Kombination von Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom signifikant häufiger gefunden wurde, als es dem Zufall entsprach (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,1 %).
3. Bei Lungentuberkulose kam das Bronchialkarzinom signifikant gehäuft bei mit Narben abgeheilten Lungentuberkulose vor. Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug für das vorliegende Sektionsmaterial unter 1 %.
4. Auf Grund dieses Ergebnisses wurde festgestellt, daß die tuberkulöse Narbe mit großer Wahrscheinlichkeit einen lokalisatorischen Realisationsfaktor für die Krebsentstehung darstellt, der tuberkulösen Entzündung dafür keine ursächliche Bedeutung zukommt.
5. Der Altersgipfel aller an Bronchialkrebs Verstorbenen lag im Anfang des 6. Lebensjahrzehntes; für die Lungentuberkulose wurde eine Häufung der Fälle im 6. und 7. Lebensjahrzehnt beobachtet.
6. Bei Unterteilung der Lungentuberkulösen, unabhängig von der ausprägungsspezifischen Form, nur nach dem

Sterbealter der obduzierten Personen, ergab sich, daß das Bronchialkarzinom gerade noch signifikant häufiger in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren auftrat (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 %).

7. Das Durchschnittsalter der Träger tuberkulöser Narben in der Paarung mit dem Bronchialkarzinom betrug 67 Jahre und lag dementsprechend höher als das in der Literatur angegebene Durchschnittsalter von Bronchialkrebs-Todesfällen ohne Tuberkulose mit 55 bzw. 57 Jahren.

8a Unter 3 729 obduzierten Personen männlichen Geschlechts wurden 360 Bronchialkarzinom-Todesfälle mit einem Anteil von 9,6 % festgestellt, bei 3 912 obduzierten Personen weiblichen Geschlechts entsprach der Anteil 1,02 % = 40 Bronchialkarzinom-Todesfälle.

b Diese Geschlechtsverteilung wird auch für die Kombinationsfälle beider Erkrankungen gefunden. Hier standen sich 55 männliche zu 6 weiblichen Kombinationsbeobachtungen beider Krankheiten gegenüber.

c Bei den obduzierten Personen männlichen Geschlechts wurden 306 Lungentuberkulosefälle registriert, bei den weiblichen obduzierten Personen waren es 203 Beobachtungen (8,2 % : 5,2 %).

9. Im Sektionsmaterial wurden 400 Bronchialkarzinome bei 2 151 Krebstodesfällen beobachtet, das bedeutet,

daß die maligne Geschwulst bei jedem 5. Krebstodesfall in der Lunge lokalisiert war.

10. Bezogen auf das Bronchialkarzinom ergab sich im vorliegenden Sektionsmaterial eine Häufigkeit des Zusammentreffens von 15,25 %, bezogen auf die Lungentuberkulose eine solche von 11,98 %.

Tabelle 1

Sektionsfälle 1956 - 1963

Lungentuberkulosen

davon Kombination
Bronchialkarzinom - Tuberkulose

Alter in Jahren	Bronchial- karzinom		akute, subakute, progrediente		mit Narben abgeheilte		chronische		akute, sub- akute, pro- grediente Tbo		mit Narben abgeheilte Tbo		chronische Tbo		Gesamt - Sektionen	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
30 - 34	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19	28
35 - 39	1	-	3	3	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-	34	36
40 - 44	-	-	-	4	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	49	82
45 - 49	10	11	4	4	1	-	2	2	-	-	1	-	-	-	119	123
50 - 54	34	4	14	4	3	1	3	1	4	-	1	1	-	1	246	209
55 - 59	52	5	22	7	2	1	3	2	2	-	1	-	1	-	385	387
60 - 64	92	9	28	11	5	2	10	14	9	1	4	-	4	1	525	437
65 - 69	58	7	33	11	2	1	8	8	2	-	1	-	1	1	555	543
70 - 74	62	4	50	8	12	2	17	21	10	-	3	-	2	-	702	715
75 - 79	32	6	19	24	4	5	16	16	2	-	1	1	1	-	555	670
80 - 84	14	4	10	13	4	4	11	17	2	-	-	-	2	-	371	523
85 u. m.	5	-	10	11	3	-	4	5	-	-	-	-	-	-	169	259

Summe

360	40	193	101	37	16	76	86	32	1	12	2	11	3	3729	3912
-----	----	-----	-----	----	----	----	----	----	---	----	---	----	---	------	------

Tabelle 2

Sektionsfälle 1956 - 1963, in 3 Altersgruppen unterteilt

Lungentuberkulose

Alter in Jahren	Bronchial- karzinom		akute, subakute, progrediente		mit Narben abgeheilte		chronische		akute, sub- akute, pro- grediente Tbc		mit Narben abgeheilte		chronische Tbc		Gesamt- Sektionen	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w

davon Kombination

Bronchialkarzinom - Tuberkulose

30 - 59	97	10	43	23	7	2	10	5	7	-	3	1	1	1	852	765
Summe	107		66		9		15		7		4		2		1617	
60 - 69	150	16	61	22	7	3	18	22	11	1	5	-	5	2	1080	980
Summe	166		83		10		40		12		5		7		2060	
70 u.m.	113	14	89	56	23	11	48	59	14	-	4	1	5	-	1797	2167
Summe	127		145		34		107		14		5		5		3964	
	360	40	193	101	37	16	76	86	32	1	12	2	11	3	3729	3912
	400		294		53		162		33		14		14		7641	

Tabelle 3

Beobachtete und erwartete Kombinationsfälle

Lungentuberkulose - Bronchialkarzinom

A) Gesamte Todesfälle		7 641	
davon	Bronchialkarzinom	400	5,23 %
davon	Lungentuberkulose	509	6,66 %
davon	akute, subakute progrediente Tbc.	294	3,85 %
davon	mit Narben abgeheilte Tbc	53	0,69 %
davon	chronische Tbc	162	2,12 %
B) Kombination		beobachtete	erwartete
Bronchialkarzinom		Fälle	Fälle
mit			
Lungentuberkulose		61	26,75
akute, subakute progrediente Tbc		33	15,28
mit Narben abgeheilte Tbc.		14	3,06
chronische Tbc		14	8,41

Tabelle 4

χ^2 - Berechnung für das Zusammentreffen von
Lungentuberkulose und Bronchialkarzinom

Beobachtet: (B)

		Ca.		
		nein	ja	
Tbc.	nein	6793	339	7132
	ja	448	61	509
		7241	400	7641

Erwartet: (E)

		Ca.		
		nein	ja	
Tbc.	nein	6759	373	7132
	ja	482	27	509
		7241	400	7641

$$\frac{(B - E)^2}{E} :$$

		Ca.		
		nein	ja	
Tbc.	nein	$\frac{34^2}{6759}$	$\frac{34^2}{373}$	
	ja	$\frac{34^2}{482}$	$\frac{34^2}{27}$	

$$\chi^2 = 34^2 \quad (0,0001 + 0,0027 + 0,0021 + 0,0419)$$

$$\chi^2 = 1156 \quad 0,042$$

$$\chi^2 = 48,55$$

$$P < 0,1 \%$$

Tabelle 5

Kombinationsfälle Bronchialkarzinom - Lungentuberkulose bei Unterteilung der Tuberkulose nach den ausprägungsspezifischen Formen

Beobachtet: (B)

		Ca.		
		nein	ja	
Tbc.	akute, subak. progrediente	261	33	294
	mit Narben abgeheilte	39	14	53
	chronische	148	14	162
		448	61	509

Erwartet: (E)

		Ca.		
		nein	ja	
Tbc.	akute, subak. progrediente	259	35	294
	mit Narben abgeheilte	47	6	53
	chronische	142	20	162
		448	61	509

$\frac{(B - E)^2}{E}$:

		Ca.		Summanden	
		nein	ja		
Tbc.	akute, subak. progrediente	$\frac{4}{259}$	$\frac{4}{35}$	0,015	0,114
	mit Narben abgeheilte	$\frac{64}{47}$	$\frac{64}{6}$	1,36	10,67
	chronische	$\frac{36}{142}$	$\frac{36}{20}$	0,254	1,8

$$\chi^2 = 14,213$$

$$P < 0,1 \%$$

Tabelle 6

Berechnung von χ^2 ; Kombinationsfälle Bronchialkarzinom Lungentuberkulose bei Aufteilung in das Sterbealter der Tuberkulosekranken.

Beobachtet: (B)

Sterbealter der Tbc.-Kran- ken in Jahren	Karzinom		
	nein	ja	
30 - 59	77	13	90
60 - 69	109	24	133
70 u.m.	262	24	286
	448	61	509

Erwartet: (E)

Sterbealter der Tbc.-Kran- ken in Jahren	Karzinom		
	nein	ja	
30 - 59	79	11	90
60 - 69	117	16	133
70 u.m.	252	34	286
	448	61	509

$$\frac{(B - E)^2}{E}$$

Sterbealter der Tbc.- Kran- ken in Jahren	Karzinom		Summanden	
	nein	ja		
30 - 59	$\frac{4}{79}$	$\frac{4}{11}$	0,05	0,36
60 - 69	$\frac{64}{117}$	$\frac{64}{16}$	0,5	4
70 u.m.	$\frac{100}{252}$	$\frac{100}{34}$	0,4	3

$$\chi^2 = 8,31$$

$$P < 0,5 \%$$

Tabelle 7

Lungentuberkulose im Sektionsmaterial

Beobachtet: (B)

Alter in Jahren	mit Narben abgeheilte Tbc.	akute, subak. progrediente und chronische Tbc.	
30 - 59	9	81	90
60 - 69	10	123	133
70 u.m.	34	252	286
	53	456	509

Erwartet: (E)

Alter in Jahren	mit Narben abgeheilte Tbc.	akute, subak. progrediente und chronische Tbc.	
30 - 59	9	81	90
60 - 69	14	119	133
70 u.m.	30	256	286
	53	456	509

 $(B - E)^2$

$\frac{\quad}{E}$				
Alter in Jahren	mit Narben abgeheilte Tbc.	akute, subak. progrediente und chronische Tbc.	Summanden	
30 - 59	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{81}$	0	0
60 - 69	$\frac{16}{14}$	$\frac{16}{119}$	1,143	0,134
70 u.m.	$\frac{16}{30}$	$\frac{16}{256}$	0,533	0,063

$$\chi^2 = 1,873$$

$$P > 5\%$$

Literaturnachweis

- ATTINGER, E.: Über die Kombination von Lungencarcinom und Lungentuberkulose
Oncologia (Basel) 3, 140 (1950)
- BARTH, W.: Bronchialcarcinom und Lungentuberkulose
Z. Tuberk. 123, 12 (1965)
- BARZEL und KERN: Zit. nach GROSSE, H.
- BERBLINGER, W.: Zit. nach K.A. SEYFARTH: Über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose in der Lunge
Acta davosiana 11, 23 (1952)
- BOEHLKE, E.: Zur Problematik des Bronchialcarzinoms bei Lungentuberkulose
Berliner Medizin 16, 722 (1965)
- BUSCH, W.: Beitrag zur Genese der Narbenkrebse der Lungen
Virchows Arch. path. Anat. 324, 94 (1956)
- BÜRGE, E. K.G. THEMEL: Zur Pathologie und Klinik des Lungennarbencarcinoms
Oncologia 11, 254 (1958)
- CAMPBELL, R.E. and F.A. HUGHES JR.: The development of bronchogenic carcinoma in patients with pulmonary tuberculosis
J. Thor. Cardio. Surg. 40, 98 (1960)
- CAREY, I.M.; A.E. GREER: Bronchogenic carcinoma complicating pulmonary tuberculosis
Amer. Int. Med. 49, 161 (1958)
- CORNIL, L.; B. CASANOVA et J. SPITALIE: Cancer du poulmon développé sur le trajet d'un corps étranger transfixant (blessures de guerre)
Bull. Assoc. franc. Etude Canc. 36, 228 (1949)
- CREMER, J. und A. KAUFMANN : Über die Ursachen des gehäuf-ten Zusammentreffens von Bronchialcarcinom und Lungentuberkulose der Lungen
Beitr. Klin. Tuberk. 109, 329 (1953)
- DAHLMANN, J.: Das traumatische Lungencarcinom
Fortschr. Röntgenstr. 75, 628 (1951)
- DELARUE, J., R. DEPIERRE et MME. HOUDARD: La métaplasie bronchique nucipare et ciliée du revêtement de l' alvéole pulmonaire
J. franc. Med. et Chir. thorac. 7, 384 (1949)
- DERISCHANOFF, A.: Zit. nach C.J. Lüders
- DOBRININE, V.A.: Rôle de la tuberculose chronique dans l' origine et le développement du cancer des poulmons
Probl. Tuberk. 39, 74 (1961)
- ENDREI, E.: Das Lungenkarzinom bei Lungentuberkulose
Schw. med. Wschr. 24, 882 (1963)

- ENDREI, E.: Das Lungenkarzinom und Lungentuberkulose
Schw. med. Wschr. 94, 1256 (1964)
- EWING, J.: Neoplastic Disease 3. Aufl.
Saunders und Co. 1928 Philadelphia
- FISCHER, W.: Handbuch der pathologischen Anatomie III
Springer Berlin 1931
- FLECKSEDER, R.: Ref. in Münch. med. Wschr. 1585 (1926)
- FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik
Friedrich-Karl Schattauer Verlag Stuttgart 1962
- FRIED, B.M.: Amer. J. Cancer 23, 247 (1935)
- FRIEDLÄNDER, C.: Cancroid in einer Lungencaverne
Fortsch. Med. I 307 (1885)
- FRIEDRICH, G.: Periphere Lungenkrebse auf dem Boden
pleurnaher Narben
Virchows Arch. path. Anat. 304, 230 (1939)
- FROMME, W.: Zit. nach GROSSE
- FRUHLING, L. et F. MARCOUX: Cancer pulmonaire et tubercu-
lose pulmonaire
Strassburg méd. 2, 375 (1952)
- GELZER, J.: Über die peripheren Lungenkrebse im Be-
reich von Lungennarben
Virch. Arch. path. Anat. 329, 504 (1956)
- GROSSE, H.: Schützt Tuberkulose vor Krebs?
Z. ges. Inn. Med. 12, 25 (1957)
- GÜTHERT, H.: Lungenkrebs und Lungentuberkulose
Ärztl. Wschr. 503 (1929)
- HACKL, H.: Örtliche, zeitliche und ursächliche Zu-
sammenhänge zwischen Lungentuberkulose
und Bronchuskarzinom
Prax. der Pneumologie 21, 61, (1967)
- HAMEL, N., J.N. BRIGGS, L. LUDINGTON: Cancer of the lung
in tuberculosis patients
Calif. Med. 91, 131 (1959)
- HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und
der pathologischen Anatomie
Verlag Springer, Göttingen-Heidelberg-
Berlin (1960)
- HARTMANN, G.: Tuberkulöser Verkalkungsringsschatten in
einem Bronchialcarzinom
Thoraxchirurgie 2, 504 (1955/56)
- ICKERT, F.: Tuberkulose-Jahrbuch 1951-1952
Verlag Springer, Göttingen-Heidelberg-
Berlin (1953)
- ICKERT, F. und A. KEUTZER: Das Krebs- und das Tuberku-
loseproblem im Lichte der Statistik
Beitr. klin. Tuberk. 109, 241 (1953)

- KAHLAU, G.: Der Lungenkrebs
Ergebn. allg. Pathologie 37, 258 (1954)
- KALEFLEISCH, H.H.: Lungencarcinom in der Schußnarbe,
25 Jahre nach Lungendurchschuß
Frankf.Z.Path. 55, 220 (1941)
- KIKUTH, W.: Über Lungencarcinom
Virchows Arch. path. Anat. 255, 107
(1925)
- KÖNIG, J.: Lungencarcinom durch Splittersteckschuß
Zbl. Path. 88, 271 (1952)
- KRESS, M.B. and W.B. ALLAN: Bronchiolo-alveolar Tumors
of the lung
Bull. John Hopkins Hosp. 112, 115 (1963)
- IASCAR, C.J., N. TIPARESCU, MARINESCU, J. GODEANU:
Fiziologia (Bucaresti) 11, 535 (1962)
- LEMOINE, J.M., M.P. GAY, G.R. TOURAINE:
Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 471,
977 (1953)
- LICKINT, F.: Ätiologie und Prophylaxe des Lungenkrebses
Verlag Steinkopff Dresden (1953)
- LUBARSCH, O.: Über den primären Krebs des Ileums nebst
Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose
Virchows Arch. path. Anat. 111, 280 (1888)
- LÜDERS, C.J. und K.G. THEMEL: Die Narbenkrebs der Lungen
als Beitrag zur Pathogenese des peripheren Lungencarcinoms
Virchows Arch. path. Anat. 325, 499 (1954)
- MAURER, R.: Karzinom der oberen Luftwege und Lungentuberkulose
Med. Klinik 53, 1724 (1958)
- MODY, K.M., G. POOLE: Brit. J. Diss. Chest 57, 200 (1963)
- NAEGLI, O.: Die Kombination von Tuberkulose und Carcinom
Virch. Arch. path. Anat. 48, 435 (1897)
- NIEDERMAYER, H.: Zit. nach GROSSE
- PEARL, R., A.C. SUTTON, W.T. HAWARD: Lancet I 1078 (1929)
- RABUCHIN, A.E.: Die Entwicklung des Lungenkrebses und seine Wechselbeziehung zur Tuberkulose
Z. Tuberk. 117, 281 (1961)
- REUSCH, G. und W. BAUER: Der Lungenkrebs aus der Sicht eines Beobachtungskrankenhauses für Erkrankungen der Atmungsorgane
Med. Welt 186, 297 (1962)
- ROKITANSKY, K.: Manuel of Pathologie Anatomie I 313
London 1854

- ROTHE, H., R. BECKER: Beitrag zum gemeinsamen Vorkommen von Bronchialcarzinom und Lungentuberkulose
Ärztl. Wschr. 1098 (1955)
- RÖSSE, R.: Die Narbenkrebse der Lungen
Schweiz. med. Wschr. 73, 169, (1943)
- SCHMORL, G.: Über die Beziehungen anthracocholeischer Lymphknoten zu Bronchialerkrankungen
Münch. med. Wschr. 72, 757 (1925)
- SCHÜTZ, W. und F. STEIN: Lungenkrebs nach Granatsplitterverletzung
Thoraxchirurgie 3, 429 (1955/56)
- SCHWARTZ, PH.: Carcinoma pulmonaire et tuberculose pulmonaire
Presse med. 1337 (1958)
- STAUSS, F.H., E. DORDAL, A. KAPPAS: The Problem of Pulmonary Scars Tumors
Arch. Path. 76, 693 (1963)
- SUZUKI, zit. nach FISCHER, W. in
Z. Krebsforschung 46, 221 (1937)
- THREIP, C., D. MEYERS: Fatal tuberculosis in a General Hospital. A diagnostic problem
Lancet I 164 (1959)
- UEHLINGER, E., R. BLANGHEY: Anatomische Untersuchungen über die Häufigkeit der Tuberkulose
Beitr. Klin. Tuberk. 90, 339 (1937)
- VOLUTER, G.: Microcarcinomes et cancers cicatriciels du poulmon
Ann. Med. 57, 147 (1956)
- WEBER, K. und G. NOLL: Über die Zunahme des Bronchialcarzinoms im Sektionsmaterial des Frankfurter Pathologischen Instituts von 1932 bis 1951
Z. Krebsforschung 58, 364 (1952)
- WEGELIN, C.: Der Bronchial- und Lungenkrebs
Häufigkeit, pathologische Anatomie und Ätiologie
Schweiz. med. Wschr. 39, 1053 (1942)
- WEIL, J., P. CHATENNIER: Cancer bronchique primitif et tuberculose pulmonaire
Acta physiol. 57, 2 (1963)
- WENZL, M.: Bronchialcarzinom und Tuberkulose
Wien. klin. Wschr. 63, 735 (1951)
- WOLF, H.: Der primäre Lungenkrebs
Fortschr. Med. 13, 1725 (1895)
- WOODRUFF, C.E.: Amer. Rev. Tuberc. 66, 151 (1952)
- WURM, H.: Lungenkrebs und Tuberkulose
Hippokrates 33, 801 (1962)
- YOKOO, H. and C.B. SUCKOW: Peripheral lung cancers arising in scars
Cancer, Philadelphia 14, 1205, (1961)

Herrn Prof. Dr. Dr. FREUDENBERG gilt mein besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, für seine beratende Hilfe und Aufsicht. Ehe ihn der tragische Unfall ereilte, wurden die Grundzüge des mathematischen Teils der Dissertation festgelegt.

Für die Hilfe beim Abschluß des mathematischen Teils dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. FUCHS vom Institut für Medizinische Statistik der Freien Universität Berlin.

Herrn Prof. Dr. KLOOS danke ich für die Erlaubnis, die Sektionsbefunde des Pathologischen Institutes des Städt. Krankenhauses Berlin-Moabit auswerten zu dürfen. Besonders aber danke ich ihm für seine Mühe und seine vielseitige Anregung, mit der er die Zusammenstellung und Gestaltung der gesamten Arbeit nach dem Ableben von Herrn Prof. FREUDENBERG verfolgte.

L e b e n s l a u f

=====

Am 7. August 1937 wurde ich, Eberhard Spoo, als Sohn des Ingenieurs und Betriebswissenschaftlers Werner Spoo und dessen Ehefrau Ilse, geb. Hasken, in Berlin geboren. Ich besuchte ab 1943 die Grundschulen in Aurich/Ostfriesland und in Zehdenick/Havel. 1951 übersiedelte ich nach Kleinmachnow. An der dortigen Oberschule legte ich 1955 meine Reifeprüfung ab und bewarb mich vergeblich zum Medizinstudium in der Ost-Zone.

In West-Berlin holte ich das 13. Schuljahr nach, das ich mit der Anerkennungsprüfung zur Reifeprüfung abschloß.

1960 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Mein Studium beendete ich mit dem medizinischen Staatsexamen im Sommer 1966 mit dem Prädikat "Gut". Seit August 1966 war ich für 6 Monate auf der chirurgischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses, Berlin-Grunewald (Chefarzt Prof. Dr. DOMRICH), als Medizinalassistent tätig. Seit Februar 1967 befinde ich mich in der Städt. Klinik für Lungenkranke Heckeshorn, Berlin-Wannsee, zur weiteren Ausbildung als Medizinalassistent.

